Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۸۳/هفته چهارم خرداد ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۲۴

نقش میتوکندری در سرطان

دکتر مسعود هوشمند[۱]، الهه مسیبی[۲]

مقاله مروری

چکیده

مدت زمانی طولانی است که این فرضیه که تغییرات فسفریلاسیون اکسیداتیو ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری در تومورزایی درگیر است، مورد بحث می‌باشد. میتوکندری برای تأمین انرژی زیستی سلول حیاتی است و در تکثیر سلولی نقش دارد و همچنین نقشی مرکزی در تأمین نقطه‌ی غیر قابل بازگشت فرایند آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) دارد. به علاوه، جهش DNAی میتوکندری در سلول‌های سرطانی مختلف مشاهده شده است. با این حال، نقش جهش‌های DNAی میتوکندری تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. اگر چه جهش در ژن‌های میتوکندریایی در سرطان‌ها شایع می‌باشد، اما این جهش‌ها منجر به غیر فعال شدن میتوکندری نمی‌شوند، بلکه بیوسنتز و بیوانرژتیک آن را تغییر می‌دهند و منجر به تغییر در مسیرهای سیگنالی، رونویسی و حتی ساختار کروماتین می‌گردند. در این مقاله‌ی مروری، جهش‌های DNAی میتوکندری و اختلالات مهم میتوکندریایی مرتبط با سرطان مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: سرطان، DNAی میتوکندری، میتوکندری، فسفریلاسیون اکسیداتیو

ارجاع: هوشمند مسعود، مسیبی الهه. **نقش میتوکندری در سرطان**. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۱ (۲۸۳): ؟؟

مقدمه

در بیولوژی سلولی، میتوکندری اندامکی محدود شده به غشا است که در بیشتر سلول‌های یوکاریوتی دیده می‌شود. نقش اولیه‌ی این اندامک در تولید منابع انرژی به شکل ATP (Adenosine triphosphate) از طریق زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو است (۱). زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو متشکل از پنج کمپلکس پروتئینی است. فسفریلاسیون اکسیداتیو اکسیداسیون الکترونی که به وسیله‌ی اکسیژن حمل می‌شود، همزمان با تولید ATP تعریف می‌شود که این مسیر، ۹۰ درصد انرژی شیمیایی سلول را که در عملکردهای بیولوژیکی مختلف مورد نیاز است، فراهم می‌کند (۲).

بسیاری از پارامترهای حیاتی سلولی مانند تولید انرژی، منبع اکسیداسیون/احیا، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species)، کنترل سطوح کلسیم میتوکندریایی، شروع آپوپتوز از طریق فعال‌سازی نفوذ پذیری منافذی در میتوکندری، توسط میتوکندری کنترل می‌شوند. تغییر در این پارامترها می‌تواند منجر به اختلال در مسیرهای انتقال سیگنال سلولی، عوامل رونویسی و ساختار کروماتین شود و سلول را از حالت سکون به حالت تکثیری فعال نماید.

در دو دهه‌ی گذشته، بیماری‌های انسانی مرتبط با

۱- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
۲- کارشناس ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مسعود هوشمند
Email: houshe62@yahoo.com

www.mui.ac.ir
www.SID.ir
Proof Version

Archive of SID

اختلالات میتوکندری و ناشی از جهش در DNAی میتوکندری، مشخص شده‌اند مانند تشنج و عدم تعادل، آتروفی عصب بینایی، دیستونیا، آب مروارید، دیابت، کوتاهی قد، کاردیومیوپاتی، ناشنوایی و نارسایی کلیه (۴-۳) و بیماری‌های تحلیل برنده‌ی مربوط به سن (۵).

بازآرایی‌های بزرگ یا حذف‌های ژنوم میتوکندری و ۲۰۰ جهش نقطه‌ای در زیرواحدهای کمپلکس I، II، III، IV و V، rRNA (Ribosomal RNA)ها و tRNA (Transfer RNA)ها با انواع اختلالات بالینی در ارتباط هستند (۹-۶).

جالب توجه است که سطح بالایی از جهش‌های DNAی میتوکندری در بسیاری از تومورها و سلول‌های سرطانی یافت شده است (۸). بررسی پیامدهای پاتوفیزیولوژیک جهش‌های میتوکندری بینش جدیدی در ارتباط با اهمیت و پیچیدگی نقش تغییرات میتوکندری و سرطان ایجاد می‌کنند. در این مقاله، به بررسی نقش میتوکندری و ارتباط آن با سرطان می‌پردازیم.

میتوکندری غیر طبیعی در سلول‌های سرطانی

بیش از ۷۰ سال پیش Warburg مشاهده کرد که سلول‌های سرطانی در حضور اکسیژن لاکتات زیادی تولید می‌کنند که او این رخداد را گلیکولیز هوازی نامید. در سلول‌های سرطانی، متابولیسم بیش افزایی گلوکز نقش ساختمانی دارد. حتی در حضور اکسیژن فراوان، اغلب ATP را از طریق گلیکولیز هوازی سنتز می‌کنند که با بیش افزایی گلوکز و تولید لاکتات در ارتباط است. برای توضیح این حقیقت که در سلول‌های سرطانی فرایند تخمیر و تنفس کم است، Warburg پیشنهاد کرد که سرطان از سلولی غیر سرطانی (Non neoplastic) که یک متابولیسم غیر هوازی را بعد از آسیب به سیستم تنفسی خود به عنوان روشی برای زنده ماندن در پیش گرفته است، ایجاد می‌شود و این گونه این ایده شکل گرفت که تومورها به وسیله‌ی آسیب مستمر به میتوکندری آغاز می‌شوند. از آن زمان به بعد، تغییرات در تعداد، شکل و عملکرد میتوکندری در سرطان‌های گوناگون گزارش شده است (۹).

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نقص در تنفس میتوکندری، منجر به افزایش سطح NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide) می‌شود که به دنبال آن مسیر (Phosphatase and tensin homolog) PTEN از طریق مکانیسم اکسیداسیون- احیا غیر فعال می‌گردد و مهار PTEN منجر به فعال شدن AKT-PKB (Akt/PKB signaling pathway) می‌شود. احتمال می‌رود AKT از طریق فسفریلاسیون گلوکوزی که مرحله‌ی محدود کننده‌ی سرعت گلیکولیز است، موجب افزایش گلیکولیز شود. تغییر Bioenergetic از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز به عنوان نشانگری برای اندازه‌گیری پیشرفت تومور پیشنهاد شده است (۱۰).

جهش‌های DNAی میتوکندری در سرطان

جهش‌های سوماتیک و رده‌ی زایشی DNAی میتوکندری تا کنون در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها گزارش شده‌اند. این سرطان‌ها شامل آدنوکارسینوم‌های کلیه، سرطان سلول‌های کلون، تومورهای سر و گردن، تومورهای آستروسیتیک، تومورهای تیروئید، تومورهای پستان، تومورهای

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

تخمـدان، تومورهـای پروسـتات و سـرطان مثانـه، نوروبلاستوماها و انکوسیتوماها می‌باشند.

جهش‌های DNAی میتوکندری که در سـرطان‌هـا رخ می‌دهند، به اشکال گوناگون دخـول (Insertion)، حذف (Deletion)، جهش نقطه‌ای (Spot mutation) و بـازآرایی (Rearrangment) و Frame shift در بخش‌هـای مختلـف ژنـوم میتوکنـدری ماننـد rRNA (۱۲S و ۱۶S)، کمـپلکس I (ND۱–ND۶)، کمـپلکس III (cyt b) و کمـپلکس IV (COIII، COII و COI)، ATPase ۶ و ۸ و ناحیـه‌ی D-LOOP مـی‌توانـد رخ دهد. در ناحیه‌ی D-LOOP یک توالی پشت سر هـم c Poly (C-Tract) به نام ناحیه‌ی D۳۱۰ وجـود دارد که در مقایسه با دیگر مناطق، بیشتر در معرض آسیب اکسیداتیو و حمله‌ی الکتروفیلی است. به طـور کلـی، منطقه‌ی D-Loop به عنـوان نقطـه‌ی داغ جهـش‌خیز شناخته می‌شود و در مقایسه‌ی ژن‌های کمپلکس‌هـای تنفسی، بیشتر جهـش‌هـا در ژن‌هـای زیـر واحـدهای کمپلکس I یافت شده‌اند (۱۱).

در اغلب موارد جهش در DNAی میتوکنـدری یـک مزیت زنده ماندن را از طریق مهار کردن مسیر آپوپتـوز و با افزایش سرعت تکثیر و یا افزایش مسـیر گلیکولیتیـک فراهم می‌کند که بـه ایـن طریـق، مشـکل عـدم ارایـه‌ی اکسیژن کافی به سلول‌های توموری حل می‌شود.

علت جهش‌های فراوان میتوکندری

ROS اصطلاحی است که شامل گروهی از مولکول‌ها شـامل سوپراکسـید، رادیکـال آزاد هیدروکسـیل و پراکسی هیدروژن می‌شود. زنجیره‌ی انتقـال الکتـرون میتوکندری، منبعی عظـیم از ROS اسـت کـه بعضـی الکترون‌ها به جای این که از زنجیره به سـمت خـارج نشت کنند، به اکسیژن مولکولی منتقل می‌شـوند و بـه این طریق، میزان اکسیژن را نیز کاهش می‌دهنـد (۱۲). ROS مولکول بسیار فعالی است که قادر است سـبب آسیب بـه اجـزای مختلـف سـلول از جملـه DNAی میتوکندری شـود. DNAی میتوکنـدری آسـیب دیـده می‌تواند به نوبه‌ی خود آغاز تومورزایی را ایجـاد کنـد و یا سبب افزایش وسعت سرطان شود. البته علاوه بر اثرات سیتوتوکسیک ROS به وسیله‌ی میـان‌کـنش بـا گونه‌های لیپید و پروتئین‌های حاوی تیول در رشـد و تمایز سلول نقش دارد (۱۳) و یـا بـرای مثـال، نشـان داده شده است که H_2O_2 بـرای فعـال کـردن رسـپتور تـایروزین کینـاز و فعـال کـردن Ras-MAPK (Ras-mitogen-activated protein kinase) (۱۴) و Phosphatidylinositol–۳–kinase (Pl۳K) (۱۵) ضـروری اسـت. همچنـین ROS مسـیرهای Stress-signalling شـامل KappaB هسـته‌ای (NF-KB) (۱۶) و C-JUN NH_2–terminal (JNK) و ماجی‌گری می‌کنـد (۱۷). پـس یـک آسـتانه‌ای از سطح ROS برای عملکرد سلول طبیعی نیز مورد نیـاز است و بالاتر از این سطح، مسیر مـرگ سـلول فعـال می‌شود و تکثیر مهار می‌گردد. سلول‌های طبیعـی کـه در معرض ROS قرار می‌گیرند، تکثیر افزایش یافته‌ای را نشان می‌دهند و ژن‌های وابسـته بـه رشـد را بیـان می‌کنند (۱۸) و همچنین ROS قادر بـه جلـوگیری از فعال‌سازی کاسپاز (Caspase) خواهد بود (۱۹).

تکثیر سریع سلولی در سرطان منجـر بـه افـزایش مصـرف اکسـیژن و در نتیجـه کمبـود اکسـیژن بافـت تومـوری مـی‌شـود. عامـل رونویسـی HIF–۱ (Hypoxia inducible factor–۱) (عامـل ۱ القـایی کمبود اکسیژن) عاملی کلیدی در پاسخ بـه هیپوکسـی

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

(کمبود اکسیژن) است. این عامل، میانجی کلیدی پاسخ هیپوکسی از طریق تنظیم ژن‌های دخیل در سوخت و ساز، آنژیوژنز، چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز است (۲۰).

از جمله اعمالی که (Hypoxia inducible factor) HIF در تنظیم آنژیوژنز انجام می‌دهد فعال کردن رونویسی از عامل رشد عروق اندوتلیال و گلوکز ترانسپورتر برای سازگاری با شرایط هیپوکسی است. برای مهار تولید و تکامل میتوکندری از طریق سرکوب فعالیت C-MYC ضروری است و همچنین در تنظیم مثبت مسیر گلیکولیز نقش دارد. شواهد روزافزون نقش مهم تولید ROS میتوکندری را طی فعال‌سازی HIF در شرایط هیپوکسی نشان داده است.

آپوپتوز، ارتباطی دیگر بین اختلال عملکرد میتوکندری و تومورزایی

در طی رشد و نمو سلول‌های یوکاریوتی، لازمه‌ی روند مراحل مختلف تکاملی، مرگ سلولی است. آپوپتوز به معنای مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و از هم گسیختن نظم سلول است. نقش اصلی آپوپتوزیس حذف سلول بدون آسیب به سلول‌های همسایه است. دو مسیر وابسته به هم برای کنترل آپوپتوز وجود دارند. مسیرهای داخلی و خارجی که هر دو مسیر نیاز به فعالیت کاسپازها از طریق مسیرهای آبشاری (سیگنالینگ) پیچیده‌ای دارند که منجر به مرگ سلولی وابسته به انرژی می‌شوند (۲۱). مسیر داخلی به شکل مستقیم از طریق میتوکندری انجام می‌شود. نقص در آپوپتوز جزء علل عمده‌ی تومورزایی است و میتوکندری نقشی مهم در آپوپتوز بازی می‌کند.

سطوح پایین ATP و سطوح بالای کلسیم که اغلب با نقص میتوکندری همراهند، می‌توانند تحریک کننده‌ی شروع توموری شدن باشند (۲۲). ROS به عنوان واسطه‌ی هر دو اثرات پرو و آنتی آپوپتوتیک شناخته شده است که به واسطه‌ی غلظت خود عمل می‌کند (۲۳).

مسیر سیگنالی PKB/AKT که در سرطان‌ها مشهود است، نه تنها گلیکولیز هوازی را تنظیم می‌کند، بلکه مدولاسیون آپوپتوز و قادر ساختن سلول سرطانی برای بقا از طریق روش‌های متعدد را نیز موجب می‌شود، مانند جلوگیری از آزاد شدن سیتوکروم مستقل از عوامل آنتی آپوپتوزی. این مسیر می‌تواند با فسفریلاسیون از تجزیه‌ی پروکاسپاز ۹ جلوگیری کند و یا BAD (BCL-۲ associated death promoter) را با فسفریله کردن غیر فعال کند و به این ترتیب، مانع برهمکنش BAD با پروتئین‌های BCL-۲ شود. همچنین می‌تواند BIM (Bcl-2 interacting mediator of cell death) را فسفریله کند و مانع از فعالیت آن شود و یا FOXO۳A را غیر فعال کند و مانع رونویسی BIM شود و یا منجر به راه‌اندازی مسیرهای دیگری برای سرطانی کردن شود.

بیش افزایی چپرون‌های میتوکندری در بقای سلول‌های سرطانی دخیل هستند. برای مثال پیشنهاد شده است که پروتئین شوک حرارتی HSP۹۰ (Heat shock protein) و مولکول وابسته به میتوکندری آن یعنی TRAP-۱ (TNF receptor-associated protein-۱) با Cyclophilin D (از اجزای PTPC (Permeability transition pore complex)

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

کمپلکس منافذ انتقالی نفوذ پذیر) برای جلوگیری از مرگ سلولی میانکنش می‌دهد. اگر چه نشان داده شده است HSP۶۰ یک برنامه‌ی زنده ماندن سلولی گسترده بر محور پایدار کردن میتوکندری برای مهار کردن عملکرد P۵۳ تنظیم کرده است (۲۵-۲۴).

تنظیم منفی و سایر مکانیسم‌های سیگنالینگ در سلول‌های سرطانی

تنظیم منفی یک مسیر ارتباطی از میتوکندری به هسته است که توصیفی از پاسخ سلولی به تغییرات عملکردی میتوکندری است. اولین شاهد تغییر بیان ژن‌های هسته‌ای در پاسخ به اختلال عملکرد میتوکندری در سلول‌های سرطانی افزایش سطح mRNA (Messenger RNA) کد کننده‌ی انواع پروتئین‌های میتوکندریایی در رده‌های سلولی با DNAی میتوکندری کمتر (P0) است (۲۵). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی جهت ایفای نقش در پاسخ منفی، استرس میتوکندریایی است که به وسیله‌ی تغییر پتانسیل غشای میتوکندری و تغییر میزان کلسیم پشتیبانی می‌شود (۲۶).

در سلول‌های توموری، سیگنال‌های منفی با عنوان مسیری که اختلال عملکرد میتوکندری را با حوادث سرطانزایی مرتبط می‌کند، نشان داده شده‌اند. در پاراگانگلیوم‌ها، جهش‌ها در مهار کننده‌های توموری (Tumor suppressor) میتوکندریایی یعنی سوکسینات دهیدروژناز (SDH یا Succinate dehydrogenase) منجر به تجمع سوکسینات می‌شود که نشان داده شده است Proxylase HIF ۱-α را مهار می‌کند و منجر به پایدار و فعال شدن HIF ۱-α می‌شود (۲۷). بنابراین، سوکسینات به عنوان یک پاسخ منفی متصل کننده بین متابولیسم میتوکندری غیر طبیعی و سرطانزایی پیشنهاد شده است.

Cytoplast (سلول تخلیه از هسته) سلول‌های توموری زمانی که با هسته‌ای از سلول طبیعی ترکیب می‌شوند ویژگی‌های تومورزایی را منتقل می‌کنند، این نشان می‌دهد که عوامل سیتوپلاسمی می‌توانند فنوتیپ بدخیمی را القا کنند (۲۸).

سیگنالینگ پاسخ منفی بیان یک تعداد از ژنوم‌های اختصاصی تومور نشانگر مانند پروتئاز ماتریکس خارج سلولی، (Transforming growth factor beta) TGF-β و Epiregulin و همچنین سایر ژن‌هایی که کنترل رشد و تکثیر سلول را دارند، مانند CREB (cAMP response element-binding protein)، JNK-MAPK (Mitogen-activated protein C-JUN NH۲-terminal -kinase)، NFKB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) و PKC (Protein kinase C) را القا می‌کند (۲۶).

نقش میتوکندری و ناپایداری ژنوم

از آن جایی که میتوکندری منبع عمده‌ی تولید ATP سلولی است، این احتمال وجود دارد که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به کاهش سطح ATP شود که ممکن است روی مسیرهای وابسته به ATP از جمله رونویسی DNA، همانندسازی DNA، ترمیم DNA و نوترکیبی تأثیر بگذارد. همچنین میتوکندری در بیوسنتز dNTP (Deoxyribosenucleoside triphosphates) درگیر است. به این ترتیب، این قابل تصور است که نقص میتوکندری منجر به موتاژنز در ژنوم هسته‌ای شود.

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

در مخمر گزارش شده است که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به مهار تنفس، کاهش یا حذف DNAی میتوکندری و دو یا سه برابر افزایش فرکانس جهش DNA هسته‌ای می‌شود (۲۹).

تشخیص میتوکندریایی تومورها

در طی دهه‌ی گذشته تلاش‌های زیادی در بهبود و توسعه‌ی روش‌های تشخیصی سرطان با استفاده از شناسایی نشانگرهای مولکولی در نمونه‌های بالینی صورت گرفته است که اغلب تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی پایه‌ی این مطالعات بوده‌اند؛ اما در حال حاضر، نشان داده شده است که آسیب DNA میتوکندریایی در رده‌های سلولی منجر به تکامل سریع جهش‌های هموپلاسمیک می‌شود (۳۰).

در مطالعات گوناگون سرطان‌های بافت‌های مختلف مانند پستان، مثانه، پانکراس، پروستات، کبد و بسیاری از بافت‌های دیگر، جهش‌های میتوکندریایی در نمونه‌های کلینیکی در مراحل اولیه‌ی پیشرفت سرطان وجود داشت. بنابراین به دلیل تعداد کپی زیاد میتوکندری، احتمال می‌رود این اندامک بتواند به عنوان یک نشانگر مولکولی قدرتمند برای تشخیص اولیه‌ی غیر تهاجمی بودن سرطان مورد استفاده قرار گیرد.

مطالعاتی که در آینده صورت می‌گیرد، ارزش تشخیصی شناسایی این جهش‌ها در روش‌های تشخیص زود هنگام را تعیین خواهد کرد.

نتیجه‌گیری

نتیجه این که جهش‌های DNA میتوکندریایی و یا حذف/ اضافه شدن در انواع مختلفی از سرطان‌های مختلف انسانی مشاهده شده‌اند. همچنین نقص عملکردی میتوکندری به دلیل بیان غیر طبیعی DNA میتوکندریایی کد کننده‌ی پروتئین‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو نیز دیده می‌شود. تنوع فنوتیپی بالینی جهش‌های میتوکندری و تنوع پلی مورفیسمی در ژنوم میتوکندری، چالش‌هایی در استفاده از نمونه‌های بالینی در تشخیص زود هنگام ایجاد کرده‌اند. مطالعات زیادی در آینده مورد نیاز است که بتوان به نقش عملکردی جهش‌های مختلف میتوکندریایی در آغاز و پیشرفت سرطان پی برد و به راهبردهای تشخیصی و درمانی بسیاری در این زمینه دست یافت.

Proof Version

References

1. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. Annu Rev Cell Biol 1988; 4: 289-333.
2. Pasternak J. Molecular genetics of mitochondrial disorders. In: Pasternak J, editor. An introduction to human molecular genetics. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Inc; 2005. p. 349-76.
3. Houshmand M, Larsson NG, Holme E, Oldfors A, Tulinius MH, Andersen O. Automatic sequencing of mitochondrial tRNA genes in patients with mitochondrial encephalomyopathy. Biochim Biophys Acta 1994; 1226(1): 49-55.
4. Houshmand M, Larsson NG, Oldfors A, Tulinius M, Holme E. Fatal mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and complex I deficiency associated with a heteroplasmic A --> G mutation at position 3251 in the mitochondrial tRNALeu(UUR) gne. Hum Genet 1996; 97(3): 269-73.
5. Wallace DC. A mitochondrial paradigm for degenerative diseases and ageing. Novartis Found Symp 2001; 235: 247-63.
6. Akouchekian M, Houshmand M, Akbari MH, Kamalidehghan B, Dehghan M. Analysis of mitochondrial ND1 gene in human colorectal cancer. J Res Med Sci 2011; 16(1): 50-5.
7. Houshmand M, Lindberg C, Moslemi AR,

www.SID.ir

Archive of SID

Oldfors A, Holme E. A novel heteroplasmic point mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene in a sporadic case of mitochondrial encephalomyopathy: de novo mutation and no transmission to the offspring. Hum Mutat 1999; 13(3): 203-9.
8. Lu J, Sharma LK, Bai Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis. Cell Res 2009; 19(7): 802-15.
9. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. Prog Exp Tumor Res 1978; 22: 190-274.
10. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, et al. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. Cancer Res 2002; 62(22): 6674-81.
11. Zhao YB, Yang HY, Zhang XW, Chen GY. Mutation in D-loop region of mitochondrial DNA in gastric cancer and its significance. World J Gastroenterol 2005; 11(21): 3304-6.
12. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Rev 1979; 59(3): 527-605.
13. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. FASEB J 1997; 11(2): 118-24.
14. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ. Activation of mitogen-activated protein kinase by H2O2. Role in cell survival following oxidant injury. J Biol Chem 1996; 271(8): 4138-42.
15. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. Cell Signal 1999; 11(1): 1-14.
16. Mercurio F, Manning AM. NF-kappaB as a primary regulator of the stress response. Oncogene 1999; 18(45): 6163-71.
17. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. EMBO J 1999; 18(5): 1321-34.
18. Preston TJ, Abadi A, Wilson L, Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: potential for drug development. Adv Drug Deliv Rev 2001; 49(1-2): 45-61.
19. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. Blood 1998; 92(9): 3007-17.
20. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. J Appl Physiol (1985) 2004; 96(3): 1173-7.
21. Degterev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. Oncogene 2003; 22(53): 8543-67.
22. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. Am J Med Genet 2001; 106(1): 62-70.
23. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH, Altieri DC. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. J Biol Chem 2008; 283(8): 5188-94.
24. Kang BH, Plescia J, Dohi T, Rosa J, Doxsey SJ, Altieri DC. Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network. Cell 2007; 131(2): 257-70.
25. Wang H, Matis J. Up-regulation of nuclear genes in response to inhibition of mitochondrial DNA expression in chicken cells. Biochim Biophys Acta 1997; 1352(3): 325-34.
26. Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. Mol Cell 2004; 14(1): 1-15.
27. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. Cancer Cell 2005; 7(1): 77-85.
28. Howell AN, Sager R. Tumorigenicity and its suppression in cybrids of mouse and Chinese hamster cell lines. Proc Natl Acad Sci U S A 1978; 75(5): 2358-62.
29. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in Saccharomyces cerevisiae. Nucleic Acids Res 2003; 31(14): 3909-17.
30. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in Saccharomyces cerevisiae. Nucleic Acids Res 2003; 31(14): 3909-17.

Proof Version

www.SID.ir